

2011 年度 修士論文要旨

アルデヒド水素の[1,5]-H Shift における置換基効果および

Aframodial 合成への展開とその活性試験

関西学院大学大学院理工学研究科

化学専攻 勝村研究室 堤 陽平

我々の研究室では、アルデヒド水素の[1,5]-H shift 反応を開発している。これはジェナール化合物を加熱することでアルデヒド水素が[1,5]転位反応を起こし、生じたケテンを求核剤で捕捉することによりエステルを与えるものである(Figure 1)¹。

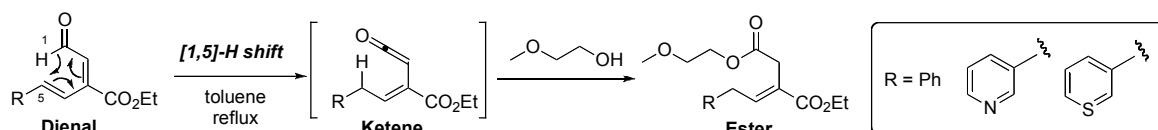
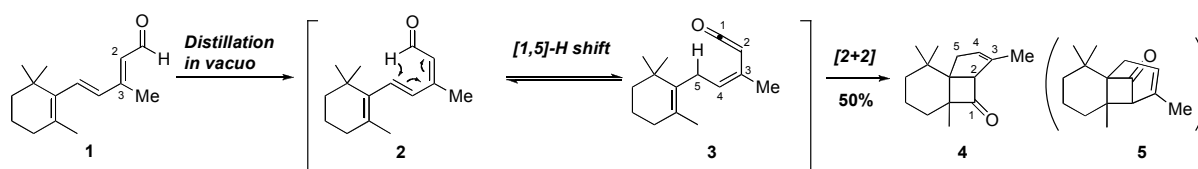
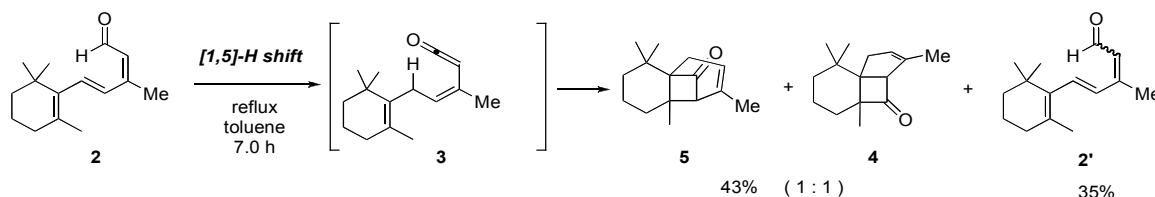


Figure 1 アルデヒド水素の[1,5]-H shift 反応

このように希なヒドリド転位反応はこれまでに 3 例報告されているが、特に Smit らによるイオニリデンアセトアルデヒド(**1**)の例は注目される²。すなわち、**1** を減圧蒸留すると C2-C3 位オレフィンの **Z** への異性化、続く[1,5]-H shift によるケテンの生成を経た分子内[2+2]環化付加反応により、**4** を与えるものである(Figure 2)。

Figure 2 イオニリデンアセトアルデヒド **1** の異性化からの[1,5]-H shift

しかし、その反応温度は記載されておらず、また一般性については議論されていない。我々の研究室では、先のジェナールから導いたアザトリエンにおいて、同じ位置にエステル基を置換させるとアザ電子環状反応が著しく促進されることを見出している。そこで、**2** の C3 位メチル基をエステル基に置き換えた **6** において[1,5]-H shift 反応を検討することにした。まず、報告された結果を、我々の研究室で確立している[1,5]-H shift の条件を用い、追試した。

Figure 3 化合物 **2** のアルデヒド水素における分子内[2+2]環化付加反応

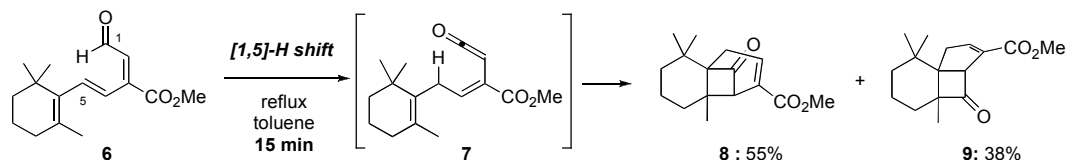


Figure 4 化合物 **6** のアルデヒド水素における分子内[2+2]環化付加反応

化合物 **2** をトルエン溶媒中で7時間還流したところ、**4**、**5** が混合物(1 : 1)として43%の収率で得られ、原料 **2** と異性体 **2'** の混合物が35%回収された(Figure 3)。一方、エステル **6** の場合は、同様な条件の下に還流15分で環化生成物 **8** と **9** が93%と高収率で得られた。この結果は、エステル基による顕著な反応促進効果を示している(Figure 4)。また、化合物 **6** のC5位のシクロヘキセン上のメチル基の有無により反応速度に違いが現れると推定される。

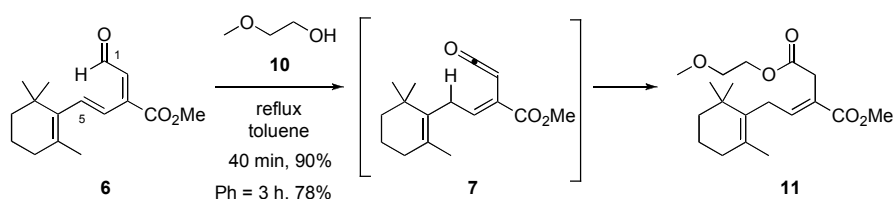


Figure 5 化合物 **6** のアルデヒド水素における[1,5]-H shift 反応

次に、化合物 **6** において分子間でのケテンの捕捉を試みた。すなわち化合物 **6** をアルコール **10** 存在下40分還流したところエステル **11** が90%と高収率で得られた(Figure 5)。これはC5位がPh基の場合よりも反応が速く、C5位のトリメチルシクロヘキセンが[1,5]-H shift を促進させたと考えられる。更なる検討とし、より嵩高い2環性の化合物 **13** を合成し、[1,5]-H shift を検討した。すなわち、 β -ケトエステル **12** から7段階でジエナール **13** を合成し、この **13** の[1,5]-H shift 反応は、還流50分でスムーズに進行し88%と収率よく **14** を与えた(Figure 6)。また、得られた **14** より6段階で天然物 Aframodial (**15**)の合成を達成した。さらに類縁体 **16**、**17** を合成し、PLA₂ 阻害活性試験を行った。

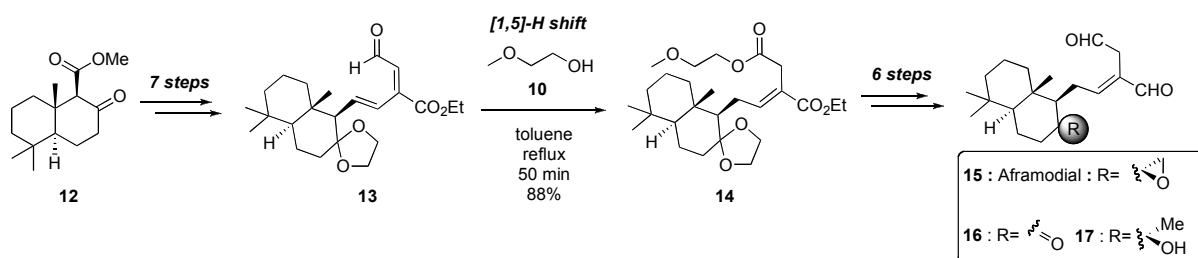


Figure 6 [1,5]-H shift 反応を鍵反応とした Aframodial (**15**)の合成

1) Sakaguchi, T.; Okuno, Y.; Tsutsumi, Y.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292-4295.

2) Smit, A.; Kok, J. G. J.; Geluk, H. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 513-514.